

Die Immunglobuline Gamma D und Gamma E

Struktur, Funktion und klinische Bedeutung

von

Renate Kirschbaum

aus Nürnberg

1970

1971 № 56

Aus der Abteilung für klinische Immunologie
des Universitätskrankenhauses
Erlangen-Nürnberg

Vorstand: Professor Dr. F. Scheiffarth

Die Immunglobuline Gamma D und Gamma E
Struktur, Funktion und klinische Bedeutung

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der
FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT
zu
ERLANGEN-NÜRNBERG

vorgelegt von
Renate Kirschbaum
aus Nürnberg



Referent: Prof. Dr. F. Scheiffarth

Dekan: Prof. Dr. H. Valentin

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.1970

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1 - 2
Gamma D	3 - 4
Gamma E	5 - 9
Diskussion	10 - 14
Literaturverzeichnis	1 - 14



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548826_0043

A. Einleitung

Unter den Immunglobulinen des menschlichen Serums sind die Immunglobulinklassen IgG, IgA und IgM dank der grundlegenden Arbeiten der einschlägigen Literatur (4, 5, 7, 11, 18, 19, 20, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 33, 34, 39, 41, 42, 62, 65, 66, 67, 75, 76, 85, 94, 96, 99) heute am besten studiert und charakterisiert. Das gilt sowohl für die Aufklärung der Molekülstruktur als auch der biologischen Funktionen dieser Gammaglobuline.

Diese Strukturanalysen gehen zurück auf die fundamentalen Untersuchungen von PORTER und Mitarb. (75), sowie DEUTSCH und MORTON (24), die darin bestanden, daß die Gammaglobulin-Moleküle durch Einwirkung von Papain in Polypeptidketten bestimmter Prägung gespalten werden und daß Ig-Moleküle durch die Einwirkung von Cysteamin oder Cystein depolymerisiert werden durch Lösung intermolekularer Schwefelbrücken.

Demzufolge sind alle Immunglobuline in ihrem Grundbauplan gleichartig beschaffen: Je ein Molekül besteht aus zwei schweren (langen) und zwei leichten (kurzen) Polypeptidketten, H-(heavy)chains und L-(light)chains (Abb. 1). Die schweren Ketten besitzen die für die Immunglobulinklassen spezifischen Antigenmerkmale γ , α , μ , δ und ϵ . An der H-Kette der IgG-Globuline konnten darüber hinaus vier verschiedene determinante Gruppen (Untergruppen) differenziert werden. Sie werden mit IgG₁, IgG₂, IgG₃ und IgG₄^{*)} bezeichnet und sind wahrscheinlich genetisch determinierte Faktoren. Die kurzen Ketten lassen keine Klassenspezifität erkennen, sie kommen aber bei einem Individuum in zwei verschiedenen Formen, als κ -Typ oder als λ -Typ vor. Dabei ist zu bemerken, daß an ein und demselben Molekül jeweils entweder Typ κ oder Typ λ vertreten ist (Abb. 2), daß aber ein und das-

*) vormals γ 2a, γ 2b, γ 2c, γ 2d

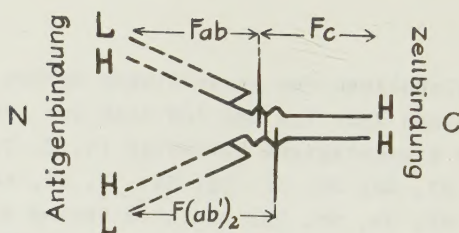


Abb. 1:

Halbschematische Darstellung der Molekülstruktur des IgG.

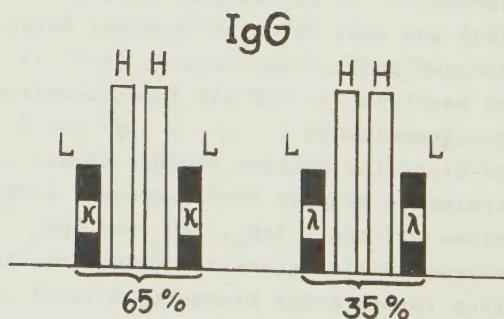


Abb. 2:

Schematische Darstellung der Verteilung von H- und L-Ketten-Typen innerhalb eines Immunglobulin-Moleküls.

selbe Individuum Moleküle mit L-Ketten vom Typ κ sowie Moleküle mit L-Ketten vom Typ λ in einem für jedes Immunglobulin typischen Verhältnis besitzt. Untersuchungsergebnisse der letzten Jahre haben gezeigt, daß auch die λ -Typ L-Ketten aus verschiedenen genetisch determinierten Subfraktionen bestehen (26, 63, 66, 67, 94). Bislang waren zwei verschiedene Untergruppen charakterisiert worden (41, 85b, 94, 95). Jüngste Befunde (93) weisen sogar auf die Existenz von drei λ -chain-Subtypen hin.

Schwere und kurze Ketten sind innerhalb eines Immunglobulin-Moleküls in charakteristischer Weise angeordnet und durch Disulfid-Brücken untereinander gehalten (18, 19, 24, 29, 75, 76).

Mit Bezug auf die biologischen bzw. biochemischen Funktionen der Gamma-Globuline kann heute mit Sicherheit der Ort der Antigenbindung innerhalb der Moleküle und außerdem die Qualität der Antikörper bestimmt werden.

In jüngster Zeit konnten durch immunchemische und biochemische Aufklärungsarbeit dem bekannten Immunglobulinsystem zwei weitere Gamma-Globuline hinzu gefügt werden, die auf Grund der von der WHO geforderten Kriterien als Immunglobuline deklariert werden konnten: das IgD sowie das IgE (IgND). Über diese in der klinischen Medizin bislang wenig beachteten Immunglobuline soll im Nachfolgenden auf Grund des gegenwärtigen Wissensstandes berichtet werden.

IgD

Das Immunglobulin D wurde 1965 von ROWE und FAHEY (82, 83) bei einer Patientin mit multiplem Myelom nachgewiesen und später von der gleichen Forschergruppe näher charakterisiert (37, 43, 74, 78, 79, 81). Auf Grund dieser ersten Untersuchungsergebnisse konnte aufgezeigt werden, daß IgD hinsichtlich seiner Struktur und Funktion der Gruppe der Immunglobuline zuzuordnen ist, und daß es eine eigene Klasse von Immunglobulinen darstellt. Nachdem durch vorangegangene Grundlagenstudien bewiesen werden konnte, daß Paraproteine prinzipiell eine gleichartige Molekülstruktur besitzen wie normale Immunglobuline, konnten Ergebnisse der biochemischen und immunchemischen Studien an Gamma-D-Myelomproteinen auf das physiologische IgD übertragen werden. Dies ist deshalb von Bedeutung, weil IgD im normalen Serum in nur sehr geringer Konzentration vorkommt, im übrigen ein Grund dafür, weshalb dieses normale Immunglobulin erst vor wenigen Jahren entdeckt wurde.

Im einzelnen konnten über das IgD folgende physiko-chemischen Eigenschaften festgestellt werden (Abb. 3). Das Molekulargewicht beträgt 184000 bzw. 183000, die Sedimentationskonstante $S_{20, w}^0$ 6,64 respektive $S_{20, w}^0$ 6,19 bei Gamma-D-Myelomen (81). Die elektrophoretische Wanderungsgeschwindigkeit entspricht in etwa der des IgA, wobei das normale IgD für gewöhnlich eine relativ größere Mobilität aufweist als das IgA, d.h. im immunoelektrophoretischen Präzipitatemuster zwischen der Gruppe der β_1 -Globuline und dem IgA zur Darstellung gelangt. Die Konzentration des IgD im Normalserum wird im Mittel mit 0,023 (78), 0,03 mg/ml (82) angegeben (siehe auch 17, 69). Auf Grund der Einwirkung von Papain wird IgD ebenso wie andere Immunglobuline fermentativ gespalten in H-chains und L-chains, wobei jedes Molekül jeweils zwei H-Ketten und zwei L-Ketten besitzt, die untereinander durch Disulfidbrücken verbunden sind. Das Ver-

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Konz im Serum mg%	700 - 1800	80 - 420	40 - 250	0,3 - 40,0	0,01 - 0,07
Molekulargewicht	150 000	170 000	900 000	150 000	150 000
„Sekretform“	—	380 000	—	—	250 000
S ₂₀ ^w	7	7 / 11	19 / 34	6,5	8
H-Ketten { Klasse	γ	α	μ	δ	ε
Typen	4	2	2	1	1 (2 ¹)
L-Ketten	κ λ	κ λ	κ λ	κ λ	κ λ
Relation κ : λ	61 39	66 34	60 40	10 90	—
C'-Fixierung	+	±	+	±	±
Hautsensibilisierung	±	±	±	±	+

Abb. 5:

Zusammenstellung einiger physiko-chemischer Eigenschaften der Immunglobulinklassen des menschlichen Serums.

hältnis von Typ **K** und Typ λ der leichten Ketten beträgt bei Gamma-D-Myelomen 10 bzw. 15 % zu 90 bzw. 85 % (74, 86). Dem entspricht die Tatsache, daß unter IgD L-chain produzierenden Zellen der Milz 87 % den Typ λ und nur 13 % den Typ **K** produzieren (74).

Mit Bezug auf den Proteinumsatz des IgD kann auf Grund der Studien von ROENTINE, ROWE und Mitarb. (78) eine mittlere Produktionstagesrate von 0,4 mg/kg errechnet werden. Die mittlere Serumkonzentration beträgt 0,023 mg/ml, die biologische Halbwertszeit des IgD liegt bei 2,8 Tagen. IgD findet sich zu 73 % im intravaskulären Pool und nur zu 27 % in den Geweben bzw. Zellen. Außer im Serum wurde IgD im Liquor und im Harn nachgewiesen (80, 92), darüber hinaus in immunologisch kompetenten Zellen (16, 21, 74, 80). Unter pathologischen Bedingungen kann IgD stark vermehrt in Erscheinung treten. Das gilt vor allem für das IgD-Myelom (siehe Tab. 1). Die Angaben über die Häufigkeit des IgD unter Myelomseren divergieren zwischen 1 unter 500 bis 1000 (78, 92), 4 unter 500 (63), 6 unter 204 (38) und 8 unter 1408 (3). Darüber hinaus wurde ein IgD Paraprotein bei einer Plasmazellenleukämie (6) aufgedeckt. IgD Vermehrung über eine Konzentration von 0,05 mg/ml hinaus wurde außerdem in Fällen mit Autoimmunerkrankungen festgestellt, unter welchen im Rahmen einer Autoimmunaortitis die Konzentration des IgD 0,14 mg/ml gegenüber 0,05 betrug. IgD wurde ferner signifikant erhöht gefunden in einer Krankheitsgruppe von Asthmatikern (0,055 mg/ml) mit dem Nachweis allergischer Hautreaktionen (61). Schließlich berichten CRABBE und HEREMANS über eine Anreicherung von Plasmazellen mit IgD Produktion in der Rektumschleimhaut bei Patienten mit Colitis ulcerosa (21).

Mit Bezug auf die biologischen Eigenschaften des IgD ist festzustellen, daß IgD keine hautsensibilisierenden Effekte aufweist (37, 71, 72). Außerdem reagiert IgD mit spezifischen Antigenen ohne Komplementverbrauch (37).

Zitat- Nr.	Jahr	Autor	Zahl d. Fälle	Literatur- angabe
	1965	ROWE u. FAHEY	1	82
	1966	BURTIN et al.	2	17
		AXELSSON et al.	1	1
		HANSSON et al.	4	36
		ROGENTINE et al.	1	78
		HOBBS et al.	6	40
		VENTRUTO a. QUATTRIN	1	98
	1967	WIEDERMANN et al.	1	101
		LAURELL et al.	4	63
		ZWADZKI et al.	2	103
		SPENGLER et al.	2	86
		MASAKI et al.	1	64
		BACHMANN et al.	8	2
		KLEMM et al.	1	60
		SCHNEIDER et al.	1	87
	1968	DAMMACCO u. BONOMO	1	22
		DAMMACCO und WALDENSTRÖM	2	23
		FAHEY et al.	15	32
		ONODERA et al.	1	68
		ONODERA et al.	5	69
		BEN-BASSAT et al.	1	6
		BERT u. FONTANA	1	12
		RENTSCH	1	77
	1969	HOBBS	8	38
		OVARY	4	71
		BRAUN u. ALY	1	13
		HENNEY et al.	1	37
		ROWE et al.	4	81
		PERNIS et al.	2	74

Tab. 1

Zusammenstellung der bis heute bekannt gewordenen Mitteilungen über Gamma-D-Myelome.

IgE

Das IgE wurde im Jahre 1966 von ISHIZAKA und ISHIZAKA (74, 81, 82, 83, 86) beschrieben. Unabhängig von ihnen haben JOHANSSON und BENNICH 1967 (56) ein atypisches Myelomprotein beschrieben, das keiner der bekannten Immunglobulinklassen IgA, IgD, IgG oder IgM zuzuordnen war. Er nannte es IgND. Spätere klinische Studien von JOHANSSON und Mitarb. (8, 56, 57, 58, 59) ergaben, daß vorwiegend bei Kindern in Fällen mit allergischer Diathese dieses IgND stärker angereichert war. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, daß das IgND von JOHANSSON mit dem IgE von ISHIZAKA identisch ist (9).

Das IgE, wie es von der WHO 1968 als neue Klasse der menschlichen Immunglobuline deklariert wurde (WHO Memorandum) stellt ein Glycoproteid dar mit der elektrophoretischen Wanderungsgeschwindigkeit eines Gamma₁-Globulins: es fällt deshalb weitgehend mit der Wanderungsgeschwindigkeit des IgA zusammen. Das Molekulargewicht beträgt 200000, seine Sedimentationskonstante $S_{20,w}^0 = 8$. Die Behandlung von Gamma-E-Myelomen mit Papain führt, wie bei jedem Immunglobulin, zu Spaltprodukten mit einem Molekulargewicht von 75, 500000 bzw. 22, 500000. Sie entsprechen den F_c - bzw. F_{ab} -Fragmenten. Die H-chains (= F_c Fragment + L-Anteil) besitzen die klassenspezifische Antigendeterminante ϵ , wodurch sie sich von den übrigen Immunglobulinklassen unterscheiden. Die L-chains lassen sich in solche vom Typ K und in solche vom Typ λ differenzieren. Das Verhältnis von K zu λ -light chains wurde bis heute nicht näher untersucht.

Die Konzentration im Serum eines Gesunden beträgt 0,01 - 0,07 mg % (57, 59). Die IgE-Studien wurden vorwiegend an Myelomseren (8, 9, 46, 89) und erst später an Patientenserren mit allergisch-hyperergischen Erkrankungen (44, 45, 47, 48, 51, 53, 56, 88, 90, 97) vorgenommen. IgE Myelome sind jedoch eine Rarität (9, 46).

IgE tritt also stärker konzentriert in Erscheinung in Gestalt des IgE Myeloms. Es findet sich vermehrt bei allergisch hyperergischen Reaktionen. Einzelmitteilungen zeigen darüber hinaus, daß dieses Protein im Rahmen des WISKOT-ALDRICH-Syndroms zusammen mit IgA stärker vermehrt ist, wiewohl die übrigen Immunglobuline, insbesondere das IgM extrem vermindert oder völlig geschwunden sind im Sinne der Defektdysproteinämie (10). IgE fand sich ferner im Rahmen einer Thymusaplasie bei Lymphom und Dysproteinämie stärker vermehrt (35). IgE produzierende Zellen wurden von BROSTOFF in pollenstimulierten Lymphozytenkulturen nachgewiesen (14).

Mit Bezug auf die biologischen Eigenschaften des IgE beweisen die umfassenden Arbeiten von ISHIZAKA und Mitarbeitern, sowie anderen Untersuchern (35, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 62, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 88, 89, 90, 97), daß IgE offenbar mit dem Hauptanteil der Reagin-Aktivität bei allergischen Manifestationen ausgestattet ist. Dies stützt sich auf folgende Tatsachen:

1. IgE ist im Serum und Gewebe von Allergikern stark vermehrt nachweisbar. Demnach handelt es sich um einen zytotropen oder zytophilen Antikörper, der an Gewebsmastzellen oberflächlich fixiert ist.
2. Reagin-Aktivität wird im Serum entsprechender Patienten bei Zusatz eines Anti-IgE-Globulins unter Bildung eines spezifischen Präzipitats demonstriert, nicht aber durch spezifische Anti-H-chain Seren der übrigen vier Immunglobulinklassen.
3. Die Reagin-Aktivität kann durch die Neutralisation durch Anti-IgE-Bindung nicht mehr nachgewiesen werden.
4. In Einzelfällen, in welchen IgE als einziges Immunglobulin bei Fehlen der Immunglobulinklassen IgG, IgA und IgM nachweisbar und sogar vermehrt war, konnte eine hohe Reagin-

Aktivität wahrgenommen werden, die nach Zugabe von Anti-IgE wesentlich reduziert oder völlig beseitigt werden konnte.

5. Gamma-E-Antikörper sind im PRAUSNITZ-KÜSTNER-(P.K.)-Versuch beim Menschen bei P C A ^{*)}-Reaktionen des Affen durch reagenhaltige Seren und wahrscheinlich für Antigen induzierte Histaminfreisetzung aus Leukozyten nachweisbar (52, 88, 89).

Die Minimumdosis, die zur Auslösung einer positiven P.K.-Reaktion beim Menschen erforderlich ist, beträgt 10^{-6} - 10^{-5} μ g Stickstoff.

Der Gamma-E-Antikörper agglutiniert antigenbeladene rote Erythrozyten, was den Schluß zuläßt, daß der Antikörper multivalent, wahrscheinlich bivalent ist. IgE ohne Antikörpereigenschaft, sowie IgE Myelomproteine blockieren die passive Sensibilisierung der menschlichen Haut durch Reagine, was als Beweis für die Affinität des IgE zum Gewebe gilt.

Während die Proteinstruktur des IgE hitzelabil ist, bleiben die Antikörperbindungsstellen nach Erhitzen auf 56° erhalten (45). Die Reduktion des Antikörpers durch 0,1 M Merkaptoäthanol und anschließender Alkylierung degradiert beides, die Antikörperbindungsstellen und die Zellbindungsstelle der Moleküle (46). IgE spezifische Antikörper induzieren darüber hinaus Erythem-Reaktionen bei Gesunden und Affen und setzen Histamin aus Leukozyten von Sensibilisierten frei. Die Induktion-Reaktionen vom inversen Typ durch Anti-IgE-Seren weisen darauf hin, daß IgE in Target-Zellen vorhanden ist, mit welchen die Reagin-Antikörper unter Sensibilisierung reagieren. Mit Bezug auf die Immunmechanismen nach Art der durch Reagine hervorgerufenen hyperergischen Reaktionen hat sich ergeben, daß präformierte lösliche Antigen-IgE-Antikörperkomplexe in vitro eine Erythemreaktion bei Normalen hervorrufen (49, 50, 51, 52, 58, 62).

*) Passive cutaneous anaphylaxis

Untersuchungen an solchen Antigen-Antikörper-Komplexen lassen vermuten, daß mindestens zwei oder sogar mehrere IgE-Moleküle vorliegen müssen, die sich zur Bildung eines Haut-reaktiven-Komplexes zusammenlagern. Dieses Ergebnis weist darauf hin, daß die Verbindung von je zwei zellfixierten IgE-Molekülen die hyperergischen Reaktionen einleitet.

IgE bildende Zellen finden sich beim Menschen in den lymphatischen Geweben, vor allem des Respirationstraktes und der Gastro-Intestinal-Mucosa, sowie in den entsprechenden regionalen Lymphknoten.

B. Diskussion

Die vorliegenden Aufzeichnungen wurden mit der Absicht zusammengetragen, die beiden in den letzten Jahren entdeckten und aufgeklärten Immunglobuline IgD und IgE (IgND) unter dem Gesichtswinkel der klinischen Bedeutsamkeit dieser Globuline näher zu beleuchten. Darüber hinaus sollte diese Zusammenstellung einen Beitrag zur Diagnostik dieser beiden neuen Proteine darstellen.

Zunächst darf noch einmal festgestellt werden, daß IgD sowie IgE auf Grund ihres intramolekularen Aufbaues der Struktur der übrigen bisher bekannten Immunglobuline IgG, IgA und IgM prinzipiell entsprechen, d.h. daß sie aus je zwei H-Ketten und zwei L-Ketten pro Molekül bestehen, daß sie antigenbindende Eigenschaften besitzen, und daß diese antigenbindenden Eigenschaften intramolekular an typischer Stelle, d.h. am terminalen Ende der variablen Hälfte des F_{ab} Fragmentes, verankert sind.

IgD und IgE unterscheiden sich aber dennoch von den bekannten Immunglobulinklassen und selbstverständlich auch voneinander. IgD besitzt die an die H-Ketten gebundene klassenspezifische Eigenschaft δ . Es weist jedoch keine genetisch determinierten Eigenschaften vom Typ G_m , wie sie an den H-Ketten der IgG Globuline nachweisbar sind; IgD besitzt aber auch keine $I_H V$ -Faktoren, wie sie an den L-Ketten der IgG Globuline vorkommen. IgD unterscheidet sich von den übrigen Immunglobulinklassen darüber hinaus durch seine prozentuale Verteilung der L-ketten-Typen K zu λ . Während IgG, IgA, sowie IgM Relationen zwischen 60 und 40 bzw. 66 und 34 aufweisen, beträgt das Verhältnis Typ K zu Typ λ beim IgD 10:90. Es ist allerdings zu berücksichtigen, daß diese Zahlen vorwiegend an Paraproteinmolekülen gefunden wurden, so daß die Diskussion offen bleiben muß, ob aus diesen Gegebenheiten ohne weiteres auf physiologische Verhältnisse geschlossen werden darf. Für das

IgE sind entsprechende Untersuchungen unseres Wissens bis heute noch nicht vorgenommen worden.

IgD und IgE treten wie andere Immunglobulinklassen unter anderem auch als Paraprotein in Erscheinung. Auf diesem Phänomen beruht überhaupt ihre Entdeckung und ihr primärer Nachweis. Die Häufigkeit von IgD Paraproteinen wird in der Literatur unterschiedlich angegeben. ROWE und FAHEY fanden unter 500 - 1000 Myelomkranken einen Fall von Gamma-D-Paraproteinämie (82, 83), dagegen gibt HOBBS und Mitarb. sechs Beobachtungen unter 204 Myelomkranken an (38). Insgesamt wurden, soweit die Literatur überschaubar ist, 78 Fälle von IgD-Myelomen aufgedeckt. Für das Gamma-E-Myelom ist die Seltenheit wesentlich größer. Bisher wurden nur insgesamt 7 Fälle in der Weltliteratur mitgeteilt. Zweifellos können Fragen über den Anteil von IgD und IgE Myelomen an der Gesamtheit der Paraproteinosen noch nicht endgültig beantwortet werden, da derzeit aus den verschiedensten Gründen IgD sowie IgE Paraproteine nicht einwandfrei diagnostiziert werden können. Die meisten IgD und IgE Paraproteine werden auf Grund elektrophoretischer Analysen auf Papier- oder Cello-gel-Streifen als β - oder γ_2 Paraproteine und auf Grund immunoelektrophoretischer Analysen zumeist als γ_2 A Myelomproteine diagnostiziert. Da vielfach eine Paraproteinurie vom Typ der Bence-Jones Proteine Typ λ mit einer IgD Paraproteinämie verbunden ist, besteht differentialdiagnostisch die schwierige Entscheidung zwischen einer mikromolekularen Paraproteinämie des λ Typs, mit anderen Worten eine light chain disease und einem IgD-Myelomprotein. Hinzu kommt, daß mit den heute zur Verfügung stehenden monovalenten Antiseren gegen IgD bei Existenz eines Gamma-D-Paraproteins das Patientenserum zumeist stärker verdünnt werden muß, um in die Äquivalenzzone mit dem anti-IgD zu gelangen.

Für IgE liegt das Hauptproblem z. Zt. noch darin, daß für Routineuntersuchungen ein spezifisches anti-IgE Serum erst

seit kurzem zur Verfügung steht. Man wird sich deshalb in Zweifelsfällen damit helfen müssen, auf Grund formanalytischer vergleichender Untersuchungen unter Verwendung monovalenter Antiseren gegen IgG und IgA eine Ausschlußdiagnose dieser definierten Immunglobulinklassen zu stellen.

Klinisch imponierten die bis heute mitgeteilten Fälle von Paraproteinämie als ein Myelomsyndrom wie es auch von Myelomerkrankungen mit Beteiligung anderer Immunglobulinklassen bekannt ist. Gekennzeichnet ist dies somit durch multiple osteolytische Skelettveränderungen oder isolierte osteolytische Herde, in einigen Fällen durch zusätzliche BENCE-JONES Proteinurie, Niereninsuffizienz, Amyloidablagerung, sowie durch eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Durchsetzung des Knochenmarks mit paraplas mazellulärer Infiltration. Bemerkenswert ist für die Klinik vielleicht die Tatsache, daß unter den mitgeteilten IgD-Myelom-Fällen kein ausgeprägtes Antikörpermangelsyndrom nachweisbar wurde. Auf Grund der therapeutischen Erfahrungen von HOBBS und Mitarb. sowie SPENGLER und Mitarb. sprechen IgD-Myelomzellen besonders günstig auf Melphalan (Alkeran) an.

Mit Bezug auf die normalen IgD und IgE Globuline ist klinisch von Interesse, daß IgD weder hautsensibilisierende Effekte (71) noch Komplementverbrauch bei Bindung mit Antigenen aufweist (57). Demgegenüber besitzt IgE, welches z.B. aus Allergikerseren gewonnen wurde, eine hohe hautsensibilisierende Aktivität. Die sensibilisierende Aktivität dieser Seren steht in Korrelation zur Konzentration der IgE Antikörper in den entsprechenden Seren. Daraus schloß ISHIZAKA (50, 52, 55), daß IgE der Hauptträger oder sogar das alleinige Immunglobulin des Menschen darstellt, welches in der Lage ist, bei Existenz eines korrespondierenden Antigens hyperergische Reaktionen auszulösen. Unterstrichen werden diese Schlußfolgerungen durch die Feststellung, daß eine

Intrakutaninjektion mit spezifischem IgL Globulin und Anwesenheit von Antigen eine erythematöse Schwellungsreaktion bei Gesunden hervorruft (PRALSNITZ-KASTNER-Versuch), wogegen die Antikörper anderer Immunglobulinklassen keinerlei Reaktionen an der Haut bewirken. Dieser Mechanismus wurde damit erklärt, daß anti-IgL zytotrope Eigenschaften besitzt.

Aus den klinischen und klinisch-serologischen Befunden an Myelomseren der IgD und IgE Klasse, sowie aus Fluoreszenzoptischen Studien darf geschlossen werden, daß die Paraprotein-neigung in Abhängigkeit von den klonal angelegten Zellen und zugleich in Abhängigkeit von der Konzentration des entsprechenden Immunglobulins im Serum unter physiologischen Bedingungen steht. In der Tat finden sich IgD-bildende Zellen sowie IgE-bildende in der Milz unverhältnismäßig weniger als z.B. IgG-bildende Zellen (15, 73). In gewisser Weise steht diese Gegebenheit im Einklang mit der Proteinumsatzrate der entsprechenden Immunglobuline. Zumindest konnten Relationen zwischen IgD und anderen Immunglobulinklassen studiert werden. Die IgD Syntheserate betrug demnach 1 - 2 % der Syntheserate des IgG und des IgA und ungefähr 10 % des IgM. Die biologische Halbwertszeit betrug im Mittel 2,8 Tage; das ist im Vergleich zu IgM (5 Tage) zu IgA (6 Tage), IgG (28 Tage) eine enorme Verkürzung (30).

IgD ist, wenigstens was die Erfahrung an Gamma-D-Paraproteinen betrifft, relativ empfindlich mit Bezug auf Lagerung. Bei Lagerung eines Paraproteinserums bei + 4° C über 2 Monate kommt es nach den Angaben von SKVARIL und RADL (54) zu einer charakteristischen Veränderung der Präzipitationslinie für IgD bzw. Gamma-D-Paraproteine.

Zusammenfassung

In vorliegender Übersicht werden Kenntnisse über und Erfahrungen mit den erst in den jüngsten Jahren entdeckten und physiko-chemisch näher charakterisierten Immunglobulinklassen D und E dargelegt. Klinisch erlangt IgD Bedeutung durch die Tatsache, daß es als Paraprotein vermehrt in Erscheinung tritt und damit als serologischer Indikator einer Myelomatose zu werten ist. IgE ist ebenfalls als Paraprotein nachgewiesen worden. Seine Vermehrung ohne die Existenz einer Myelomatose steht jedoch so gut wie immer im Zusammenhang mit einer allergisch-hyperergischen Reaktionsbereitschaft vom Soforttyp. Insofern erlangt der Nachweis eines hohen IgE-Serumspiegels Bedeutung für die Differentialdiagnose des Formenkreises allergischer Manifestationen.

Herrn Professor Dr. F. Scheiffarth möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates herzlich danken.

Ein besonderes Anliegen ist es mir, Frau Privatdozentin Dr. H. Götz, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand, meinen Dank auszusprechen.

L e b e n s l a u f

Ich, Renate Karoline Luise Kirschbaum, wurde am 12. 12. 1941 als Tochter des Zahnarztes Friedrich Kirschbaum und seiner Ehefrau Käthe, geb. Schneider zu Nürnberg geboren und evang. luth. getauft.

Nach dem Besuch der Volksschule von 1948 bis 1952 trat ich in die Mädchenoberrealschule II in Nürnberg ein, an der ich im Sommer 1961 mit Erfolg das Abitur ablegte.

Mein Zahnmedizinstudium begann ich im Wintersemester 1961/62 an der Universität in Erlangen, wo ich nach bestandenem Physikum im Sommer 1969 das Staatsexamen mit der Note gut ablegte.

Literaturverzeichnis

1. AXELSSON, U.: The plasma cells of the bone marrow in myelomatosis treated with Alkeran (Melfalan)
Scand. J. Haemat. 2, 125 (1966)
2. BACHMANN, R.: Serum D-globulin in conditions with pathological proteins (M-somponents) and in mononucleosis.
Nobel-Symposion 5: Gamma Globulins (Ed. by J. Killander) p. 605, Almquist & Wiksell, Stockholm
3. BACHMANN, R.: The diagnostic significance of the serum concentration of pathological protein (M-components).
Acta med. scand. 178, 801 (1965)
4. BALLIEUX, R.E., G.M. BERNIER, K. JOHNSON and F.W. PUTNA: Gammaglobulin antigenic types defined by heavy chain determinants.
Science 145, 168 (1964)
5. BALLIEUX, R.E., J.W. LUDOLF, A.L.J. VAN, G.J. VAN and J.W. STOOPE: Pathology of immunoglobulins. Some aspects of monoclonal gammopathy.
Clin. chim. Acta 22, 7-15 (1968)
6. BEN-BASSAT, I., L. FELD, C. L. et al.: Plasma cell leukemia with IgD paraprotein.
Arch. Intern. Med. 121, 561-565 (1968)
7. BENNETT, J.C.: The amino-terminal sequence of the heavy chain of human immunoglobulin.
Biochemistry 7, 3540-3544 (1968)
8. BENNICH, H.H., K. ISHIZAKA, S.G.O. JOHANSSON, D.R. STANWORTH and W.D. PERRY: Immunoglobulin E: a new class of human immunoglobulin.
Immunology 15, 323-324 (1968)

9. BENATCH, H., K. ISHIZAKA, T. ISHIZAKA and S.G. JOHANSSON:
A comparative antigenic study of E-globulin
and myeloma IgND.
J. Immun. 102, 826-831 (1969)
10. BERGLUND, G., O. FIENSTRÖM, S.G. JOHANSSON et al:
Wiskott-Aldrich syndrome.
A study of 6 cases with determination of the
immunoglobulins A,D,G,M and NL.
Acta Paediat. Scand. 57, 89-97 (1968)
11. BEISLER, G.A., R.E. BAULIEUX, K.T. TOMINGA and F.W. PUTNAM:
Heavy chain subclasses of human -G globulin.
J. Exp. Med. 125, 303 (1967)
12. BERT, G., F. FORTANA: IgD myeloma.
Brit. Med. J. 2, 117 (1968)
13. BRAUN, H.J. and F.W. ALY: Die Diagnostik des -D-Plasmo-
zytoms.
Dtsch. med. Wschr. 94, 114-118 (1969) u. Bilder
172
14. BROSTOFF, J., M.F. GREAVES and I.M. ROITT: IgE in lymphoid
cells from pollen-stimulated culture.
Lancet 1, 803-805 (1969)
15. BURTIN, P.: L'origine cellulaire des immunoglobulines
humaines et de leurs chaines polypeptidiques.
Bull. Soc. Chim. Biol. 50, 1101-1112 (1968)
16. BURTIN, P., D. BURTE: Etude de l'origine cellulaire des
immunoglobulines humaines et de leurs chaines
polypeptidiques.
Rev. Franc. Etud. Clin. Biol. 11, 687-695 (1966)

17. BURTIN, P., B. GUILBERT, D. BUFFE:
Deux cas de myéloma à immunoglobuline D.
Clin. Chim. Acta 13, 675-677 (1966)
Bull. Cancer 53, 57-58 (1966)
18. CECIL, R., G.T. STEVENSON: The Disulphide Bonds of Human
and Rabbit -Globulins.
Biochem. J. 27, 569 (1965)
19. COHEN, S.: Annotation: the nature of myeloma proteins.
Brit. J. Haemat. 15, 211-215 (1968)
20. COHEN, S.: Structure of immunoglobulins.
Clin. Chim. Acta 22, 5-6 (1968)
21. CRABBE, P.A., J.F. HERMANS: Presence of large numbers
of plasma cells containing IgD in the rectal
mucosa of a patient with ulcerative colitis.
Acta Clin. Belg. 21, 73-83 (1966)
22. DAMMACCO, F. and L. BONOMO: IgD-myelomatosis.
Report of a case.
Scand. J. Haemat. 5, 161-170 (1968)
23. DAMMACCO, F. and J. WALLENSTRÖM: Serum and urine light
chain levels in benign monoclonal gammopathies,
multiple myeloma and Waldenström's macroglo-
bulinaemia.
Clin. exp. Immun. 3, 911-921 (1968)
24. DEUTSCH, H.F. and J.I. MORTON: Dissociation of human
serum macroglobulins.
Science 125, 600 (1957)
25. DORNER, M.M., W.J. YOUNT and E.A. KABAT:
Studies of human antibodies.
VII. Acrylamide gel electrophoresis of purified
human antibodies and myeloma proteins, their
heavy and light chains.
J. Immun. 102, 273-282 (1969)

26. EIN, D., J.L. FAHEY: 2 types of polypeptide chains
in human immuno globulins.
Science 156, 947-8 (1967)
27. EMMERICH, R.: Molecular structure of gamma globulin
components and their significance in clinical
medicine.
Z. Ges. Inn. Med. 28, 129-136 (1968)
28. van EYK, H.G.: Fragmentation of human globulin with
papain.
Biochem. Biophys. Acta 127, 241-243 (1966)
29. FAHEY, J.L.: Antibodies and immunoglobulins.
I. Structure and function.
J. Amer. med. Ass. 194, 71-74 (1965)
30. FAHEY, J.L.: Antibodies and immunoglobulins.
II. Normal development and changes in disease.
J. Amer. med. Ass. 194, 255-258 (1965)
31. FAHEY, J.L.: Structural basis for the differences between
type I and type II human -globulin molecules
J. Immun. 91, 448-459 (1963)
32. FAHEY, J.L., P.P. CARBONE, D.S. ROWE and R. BACHMANN:
Plasma cell myeloma with D-myeloma protein
(IgD myeloma)
Amer. J. Med. 45, 373-380 (1968)
33. FLAISCHMANN, J.B., R.R. PORTER, E.M. PRESS:
The Arrangements of the peptide chains in
-Globulin.
Biochem. J. 88, 220 (1963)
34. FOUGEREAU, M., D.V.M. and G.M. EDELMANN:
Corroborations of recent Models of the -6
Immunoglobulin Molecule.
G. exp. Med. 121, 373 (1964)

35. GOLDMAN, A.S., M.E. HAGGARD, J. McFADDEN et al:
Thymic aplasia, lymphoma, and dys-gamma-globulinemia, hyper-gamma A-, normo-gamma A-, hypo-gamma G, agamma D-, and gamma E-globulinemia plasmacytosis, normal delayed hyper sensitivity, severe allergic reactions, and Coombs' positive anemia.
Pediatrics 39, 348-362 (1967)
36. HANSSON, U.B., C.B. LAURELL and R. BACHMANN:
Sedimentation constants of IgG and IgD myeloma proteins compared with those of normal IgG.
Acta med. scand. Suppl 445, 89-92 (1966)
37. HENNEY, C.S., H.D. WELSCHER, W.D. TERRY and D.S. ROWE:
Studies on human IgD -
II. The lack of skin sensitizing and complement fixing activities of immunoglobulin D.
Immunochemistry 6, 445-449 (1969)
38. HOBBS, J.R. and A.A. CORBETT:
Younger age of presentation and extraosseous tumor in IgD myelomatosis.
Brit. Med. J. 1, 412-414 (1969)
39. HOBBS, J.R. and A. JACOBS:
A half-molecule GK plasmacytoma.
Clinical and Exp. Immunology 5, 199-207 (1969)
40. HOBBS, J.R., G.M. SLOT, S.H. CAMPBELL, C.P. CLEIN, J.T. SCOTT, D. CROWTHER and H.T. SWAN:
Six cases of gamma-D-myelomatosis.
Lancet 2, 614-618 (1966)
41. HOOD, L. and D. EIN:
Immunoglobulin lambda chain structure: two genes, one polypeptide chain.
Nature 220, 764-767 (1968)

42. HUMPHREY, J.H.: The biological properties of immunoglobulins.
Proc. roy. Soc. Med. 60, 591-594 (1967)
43. ISHIZAKA, K., T. ISHIZAKA and M.M. HORNBROOK:
Physico-chemical properties of humane reaginic antibody.
IV. Presence of a Unique Immunoglobulin as a Carrier of Reaginic Activity.
J. Immun. 97, 75-85 (1966)
44. ISHIZAKA, K., T. ISHIZAKA and M.M. HORNBROOK:
Physico-chemical properties of reaginic antibody.
V. Correlation of reaginic activity with gamma-E-globulin antibody.
J. Immun. 97, 840-853 (1966)
45. ISHIZAKA, K., T. ISHIZAKA and A.E. MENZEL:
Physico-chemical properties of reaginic antibody.
VI. Effect of heat on gamma-E-, gamma-G- and gamma-A-antibodies, in the sera of ragweed sensitive patients.
J. Immun. 99, 610-618 (1967)
46. LEVITZ, A. R. and T. ISHIZAKA:
Physico-chemical properties of human reaginic antibodies.
8. Effect of reduction and alkylation on gamma-D antibodies.
J. Immun. 102, 69-76 (1969)
47. ISHIZAKA, K. and T. ISHIZAKA:
Human reaginic antibodies and immunoglobulin E.
J. Allergy 42, 330-363 (1968)

48. ISHIZAKA, K. and T. ISHIZAKA:
Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reaginic activity.
J. Immun. 99, 1187-1193 (1967)
49. ISHIZAKA, K. and T. ISHIZAKA:
Reserved type allergic skin reactions by anti-gamma-E-globulin antibodies in human and monkeys.
J. Immun. 100, 554-562 (1968)
50. ISHIZAKA, K. and T. ISHIZAKA:
Induction of erythema-heat reactions by soluble antigen-gamma-E antibody complexes in humans.
J. Immun. 101, 68-78 (1968)
51. ISHIZAKA, K., T. ISHIZAKA and C.D. MILLER:
Induction of passive cutaneous anaphylaxis in monkeys by human gamma-E antibody.
J. Allerg. 39, 254-264 (1967)
52. ISHIZAKA, T., K. ISHIZAKA, S. CHEN, C. JOHNSON and J. BENNETT:
Histamine release from mast cells by anti-E antibodies.
J. Immun. 102, 274-282 (1969)
53. ISHIZAKA, K., T. ISHIZAKA and J. BENNETT:
Allergen-binding activity of gamma-E, gamma-G and gamma-A antibodies in sera from atopic patients. In vitro measurements of reaginic antibody.
J. Immun. 98, 490-501 (1967)
54. ISHIZAKA, T., K. ISHIZAKA, S. CHEN et al:
Biologic activities of aggregated gamma-globulin.
8. Aggregated immunoglobulins of different classes.
J. Immun. 99, 82-91 (1967)

55. ISHIZAKA, K., T. ISHIZAKA and W.D. TERRY:
Antigenic structure of E-globulin and reaginic
antibody.
J. Immun. 99, 849-858 (1967)
56. JOHANSSON, S.G.:
Raised levels of a new immunoglobulin class
(IgND) in asthma.
Lancet 2, 951-953 (1967)
57. JOHANSSON, S.G.:
Serum IgND levels in healthy children and
adults.
Int. Arch. Allerg. 34, 18-31 (1968)
58. JOHANSSON, S.G., H. BENNICH and L. WIDE:
A new class of immunoglobulin in human serum.
Immunology 14, 265-272 (1968)
59. JOHANSSON, S.G., T. MELLBIN and B. VAHLQUIST:
Immunoglobulin levels in Ethiopiam preschool
children with special reference to high con-
centrations of immunoglobulin E (IgND).
Lancet 1, 1118-1121 (1968)
60. KLEMM, D., H. SCHUBOTHE, H. HEIMPEL und H.D. KASEMIR:
Gamma-D-Paraproteinämie bei Plasmacytom.
Klin. Wschr. 45, 590 (1967)
61. KOHLEN, P.F. and R.S. FARR:
Quantitative comparison of immunoglobulins in
atopic (reaginic) and nonatopic (nonreaginic)
individuals: higher gamma-D levels in atopic
sera.
J. Allerg. 39, 311-322 (1967)
62. ERONVALL, G.:
Gm(f)-activity of human gamma globulin fragments.
Vox. sang. 10, 303-313 (1965)

63. LAURELL, C.B., J. SNIGUROWICZ:
The frequency of Kappa and Lambda chains in
pathologic serum G, A, D and immuno-
globulins.
Scand. J. Haemat. 4, 46-52 (1967)
64. MASAKI, A., C. DANBARA, H. HARADA, F. TERAMURA, I. SANADA,
T. TAKATA and K. SHINOZAKI:
A case of IgD myeloma.
Acta haem. jap. (Jap.) 30, 475-482 (1967)
65. MATSUOKA, Y., G.E. MOORE, Y. YAGI et al:
Production of free light chains of immunoglobulin by a hematopoietic cell line derived from a patient with multiple myeloma.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 125, 1246-1250 (1967)
66. MILSTEIN, G.:
Linked groups of residues in immunoglobulin
-chains.
Nature (Lond.) 216, 330-332 (1967)
67. MILSTEIN, C., J.B. CLEGG and J.M. JARVIS:
C-terminal half of immunoglobulin -chains.
Nature 214, 270-272 (1967)
68. ONODERA, S., A. SHIBATA, A.B. MIURA, A. SUZUKI, Sh. SAKA-
MOTO, Ch. SUZUKI and Ch. ITOH:
a) A case of IgD-myeloma.
Acta Haemat. Jap. 31, 254-259 (1968)
69. ONODERA, S., A. SHIBATA, A.B. MIURA et al:
b) Quantitative determination of serum immuno-
globulin D in gammopathy.
Tohoku J. Exp. Med. 95, 145-151 (1968)
70. OTA, G., K. OE, K. TANISHIMA et al:
A case of D-myeloma.
Acta Haemat. Jap. 31, 318-324 (1968)

71. OVARY, Z.:

Lack of skin-sensitizing property of gamma-D
myeloma protein in guinea pigs.

J. Immun. 102, 790-791 (1969)

72. PE PELMUTTER, L., B. ROSE and L. GOODFRIEND:

The relationship between skin-sensitizing anti-
bodies and gamma-D globulin in the sera of rag-
wee-sensitive individuals.

Int. Arch. Allerg. 29, 364-367 (1966)

73. PERNIS, B., G. CHIAPPINO and D.S. ROWE:

Cells producing IgD immunoglobulins in human
spleen.

Nature 211, 424-425 (1966)

74. PERNIS, B., M. GOVERNA and D.S. ROWE:

Light chain types in plasma cells that produce
IgD.

Immunology 16, 685-688 (1969)

75. PORTER, R.R.:

The Hydrolysis of Rabbit- -Globulins and Anti-
bodies with Crystalline Papain.

Biochem. J. Vol. 73, 119 (1959)

76. PUTNAM, F.W.:

Structure and evolution of light and heavy chains
of immunoglobulins.

Brookhaven Sympos. Biol. 21, 306-327 (1968)

77. RENTSCH, I.:

Gamma-D-plasmacytoma.

Med. Welt 29, 1304-1306 (1968)

78. ROGENTINE, jr. G.N., D.S. ROWE, J. BRADLEY, T.A. WALD-
MANN and J.L. FAHEY:

Metabolism of human immunoglobulin D (IgD).

J. Clin. Invest. 45, 1467-1478 (1966)

79. ROWE, D.S.:

IgD: a new class of human immunoglobulins.
G. Mal Infell. 18, Suppl.: 950-952 (1966)

80. ROWE, D.S., P.A. CRABBE and M.W. TURNER:

Immunoglobulin D in serum, body fluids and
lymphoid tissues.
Clin. exp. Immun. 3, 477-490 (1968)

81. ROWE, D.S., F. DOLDER and H.D. WELSCHER:

Studies on human IgD -
I. Molecular weight and sedimentation coefficient.
Immunochemistry 6, 437-443 (1969)

82. ROWE, D.S., and J.L. FAHEY:

A new class of human immunoglobulins.
I. A unique myeloma protein.
J. Exp. Med. 121, 171-184 (1965)

83. ROWE, D.S., and J.L. FAHEY:

a) A new class of human immunoglobulins.
II. Normal serum IgD
J. Exp. Med. 121, 185-199 (1965)

b) Two types of lambda polypeptide chains in
human immunoglobulins.
Science 1967, 947-948

84. SKVARIL, F. and J. RADL:

The fragmentation of human IgD during storage.
Clin. Chem. Acta 15, 544-546 (1967)

85. SNIGUROWICZ, J., K. MURAWSKI, M. KRAJ et al.:

Defective (incomplete) synthesis of immunoglobulin heavy polypeptide chains as the cause of a myeloma-like disease.
Clin. chem. Acta 22, 187-193 (1968)

86. SPENGLER, G.A., R. BÜTLER, R. PFLUGSHAUP, V. LOPEZ und
S. BARANDUN:
D-Paraproteinämie.
Kasuistischer Beitrag an Hand von zwei Beobach-
tungen.
Schweiz. med. Wschr. 97, 170-178 (1967)
87. SCHNEIDER, W.:
Seltene Paraproteinämien:
Ein Fall von Gamma-D-Plasmozytom.
Dtsch. Med. Wschr. 92, 2172-2174 (1967)
88. STANWORTH, D.R., J.H. HUMPHREY, H. BENNICH et al:
Inhibition of Prausnitz-Küstner reaction by
proteolytic-cleavage fragments of a human mye-
loma protein of immunoglobulin class E.
Lancet 2, 17-18 (1968)
89. STANWORTH, D.R., J.H. HUMPHREY, H. BENNICH et al:
Specific inhibition of the Prausnitz-Küstner
reaction by an atypical human myeloma protein.
Lancet 2, 330-332 (1967)
90. TADA, T.: Characterization of human reaginic antibodies-
retrospective view of the recent works of Ishi-
zaka and other on reagins and gamma-E-globulin.
Jap. J. Clin. Med. 26, 1017-1020 (1968)
91. TAMBARA, T.:
Study of serum immunoglobulins in infants.
I. Study of serum IgD in infants.
1. Normal IgD concentration in the serum.
2. In various pediatric diseases.
Acta Paediat. Jap. 72, 900-912 (1968)
92. TAVOLATO, B., L. DE ZANCHE:
The IgD in the cerebrospinal fluid.
Acta Neurolo. Scand. 44, 384-386 (1968)

93. TISCHENDORF, F.W.:

Immunologische Diagnose von Paraproteinämien und Bence-Jones-Proteinurien mit besonderer Berücksichtigung der Untergruppen G₁₋₄ und 1-3.

Vortrag auf der 2. Diagnostik-Woche Düsseldorf
8. - 12. Juli 1970

94. TISCHENDORF, F.W. und E.F. OSSERMAN:

Two antigenic subtypes of human lambda immunoglobulin chains.

J. Immun. 102, 172-178 (1969)

95. TISCHENDORF, F.W., M.N. TISCHENDORF und G. FROSNEI:

Antigenische und strukturelle Charakterisierung von zwei Subtypen von menschlichen Lambda Immunoglobulinketten.

Vortrag auf der 1. Tagung der Ges. f. Immunologie Freiburg i. Br. 16. - 18. Oktober 1969

96. TREVORROW, V.E., D. MERRILL and H.N. CLAMAN:

Immunoglobulin components of "gamma" globulin in human serum.

Clin. Chem. 11, 527-530 (1965)

97. TURK, J.L. and H. BAKER:

Immunoglobulin class E-anaphylactic antibodies.

Brit. J. Derm. 80, 622-623 (1968)

98. VENTRUTO, V. and N. QUATTRIN:

Study of a case of IgD myeloma (First Italian case)
Haematologica 51, 545-552 (1966)

99. WETTER, O.: Structure and clinical significance of immunoglobulins.

Hippokrates 39, 37-43 (1968)

100. W.H.O.-Memorandum:

Immunoglobulin E. A new class of human immunoglobuline. Lausanne, Febr. 1968

J. Immun. 100, 1143 (1968)

101. WIEDERMANN, D., B. WIEDEPMANN, J. RADL, F. SKVARIL und
J.P. VAENMAN:
Über einen Fall von Immunglobulin-D-Plasmo-
cytom.
Schweiz. med. Wschr. 97, 207-210 (1967)
102. YOSHITOSHI, Y., H. SUZUKI, S. ETO et al:
Case of D-myeloma.
Naika 22, 530-536 (1968)
103. ZAWADZKI, Z.A. and J.R. RUBINI:
D-Myeloma, report of two cases.
Arch. Int. Med. 119, 387 (1967)



Buchdruckerei Ludwig Müller Erlangen Fahrstraße 5